

### Status: Path 1 of [Dialog]

### Status: initialiizing TCP/IP using (UseTelnetProto 1 ServiceID dialog.com)  
Trying 31060000009999...Open

DIALOG INFORMATION SERVICES

PLEASE LOGON:

\*\*\*\*\* HHHHHHHH SSSSSSSS?

### Status: Signing onto Dialog

\*\*\*\*\*

ENTER PASSWORD:

\*\*\*\*\* HHHHHHHH SSSSSSSS? \*\*\*\*\*

Welcome to DIALOG

### Status: Connected

Dialog level 01.10.01D

Last logoff: 05dec01 09:57:12

Logon file001 05dec01 15:07:30

Please enter SUBACCOUNT name/number:

?019519-011

Is 019519-011 the SUBACCOUNT you want to use? (Y/N)

?y

Subaccount is set to 019519-011

\*\*\*\*

\*\*\*\*

File 1:ERIC 1966-2001/Dec 04

(c) format only 2001 The Dialog Corporation

Set Items Description

Cost is in DialUnits

Terminal set to DLINK

?b351

05dec01 15:07:39 User034901 Session D11295.1

Sub account: 019519-011

\$0.23 0.067 DialUnits File1

\$0.23 Estimated cost File1

\$0.02 TELNET

\$0.25 Estimated cost this search

\$0.25 Estimated total session cost 0.067 DialUnits

File 351:Derwent WPI 1963-2001/UD,UM &UP=200170

(c) 2001 Derwent Info Ltd

\*File 351: Price changes as of 1/1/01. Please see HELP RATES 351.

72 Updates in 2001. Please see HELP NEWS 351 for details.

Set Items Description

?s pn=de 3705785

S1 1 PN=DE 3705785

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

?t 1/7

1/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007617281

WPI Acc No: 1988-251213/198836

Polyene aldehyde prodn. by oxidising corresp. alcohol - without isomerisation, using oxygen in presence of copper contg. catalyst, esp. for making Vitamin-A

Patent Assignee: BASF AG (BADI )

Inventor: KNAUS G H; PAUST J

Number of Countries: 007 Number of Patents: 007

Patent Family:

| Patent No   | Kind | Date     | Applicat No | Kind | Date     | Week     |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| DE 3705785  | A    | 19880901 | DE 3705785  | A    | 19870224 | 198836 B |
| EP 282760   | A    | 19880921 | EP 88102519 | A    | 19880220 | 198838   |
| JP 63233943 | A    | 19880929 | JP 8837687  | A    | 19880222 | 198845   |
| EP 282760   | B1   | 19920617 | EP 88102519 | A    | 19880220 | 199225   |
| US 5118866  | A    | 19920602 | US 88152875 | A    | 19880205 | 199225   |
| DE 3872002  | G    | 19920723 | DE 3872002  | A    | 19880220 | 199231   |
|             |      |          | EP 88102519 | A    | 19880220 |          |
| JP 95116092 | B2   | 19951213 | JP 8837687  | A    | 19880222 | 199603   |

Priority Applications (No Type Date): DE 3705785 A 19870224

Cited Patents: 3.Jnl.Ref; A3...9014; No-SR.Pub

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|

|            |   |  |   |  |  |
|------------|---|--|---|--|--|
| DE 3705785 | A |  | 5 |  |  |
|------------|---|--|---|--|--|

|           |   |   |  |  |  |
|-----------|---|---|--|--|--|
| EP 282760 | A | G |  |  |  |
|-----------|---|---|--|--|--|

Designated States (Regional): CH DE FR GB LI

|           |    |   |   |             |  |
|-----------|----|---|---|-------------|--|
| EP 282760 | B1 | G | 8 | C07C-403/08 |  |
|-----------|----|---|---|-------------|--|

Designated States (Regional): CH DE FR GB LI

|            |   |  |   |             |  |
|------------|---|--|---|-------------|--|
| US 5118866 | A |  | 4 | C07C-045/00 |  |
|------------|---|--|---|-------------|--|

|            |   |  |  |             |                           |
|------------|---|--|--|-------------|---------------------------|
| DE 3872002 | G |  |  | C07C-403/08 | Based on patent EP 282760 |
|------------|---|--|--|-------------|---------------------------|

|             |    |  |   |             |                             |
|-------------|----|--|---|-------------|-----------------------------|
| JP 95116092 | B2 |  | 5 | C07C-047/21 | Based on patent JP 63233943 |
|-------------|----|--|---|-------------|-----------------------------|

Abstract (Basic): DE 3705785 A

Prodn. of polyene-aldehydes of formula (I) comprise oxidn. of the corresponding polyene-alcohol (II) with O<sub>2</sub> (contg. gas) in presence of a catalyst system consisting of 2,2,6,6-tetramethyl piperidin-1-oxyl (III), or its 4-oxo deriv., and CuCl.

(a), (b), (c), (d) COOR', CHO or CH(OR'')<sub>2</sub>; R' = opt. substd. alkyl, aryl, aralkyl or cycloalkyl, all opt. substd.; R'' = 1-4C alkyl or 2 R'' are together CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> or CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, opt. substd. by 1-4C alkyl.

Pref. (I) is (all-E) retinal (Ia), prepd. from (all-E) retinol (IIa), and reaction is carried out in a homogeneous soln..

Reaction solvents include DMF; dimethylacetamide; N-methyl-2-pyrrolidone or N,N-dimethyl-(ethylene or propylene)ureas, and the reaction is at 0-40 (pref. 20-40) deg.C. The (III):CuCl mole ratio is 1:0.5-3, and the individual catalyst components are 1-10 (esp. 5-10) mole % based on (II).

USE/ADVANTAGE - The method is used to make Vitamin A aldehyde etc.,

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

which have biological activity and are key intermediates in synthesis of carotenoids. This method provides high-yield oxidn. of (II) without significant isomerisation.

0/0

Abstract (Equivalent): EP 282760 B

A process for the preparation of a polyene aldehyde of the formula I where R is -COOR', -CHO, C(OR'') OR (iii)-(v) where R' is alkyl, aryl, aralkyl or cycloalkyl and, if desired, may be further substituted, and the radicals R'' are each 1-4C alkyl or together form -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bridges which, if desired, may be further substituted by 1-4C alkyl, by catalytic oxidation of the corresponding polyene alcohol with oxygen or an oxygen-containing gas, wherein the oxidation is carried out in the presence of the catalyst system comprising 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxide or 4-oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxide and copper (I) chloride.

Abstract (Equivalent): US 5118866 A

The prepn. of polyene aldehyde of formula (I) comprises catalytic oxidn. of corresp. polyene alcohol (II) with O<sub>2</sub> or O<sub>2</sub>-contg. gas using as catalyst system 2,2,6,6-tetramethyl piperidine 1-oxide or its 4-oxo- deriv. and CuCl in molar ratio 1:05 to 1:3. Typically (all-E)-retinal is prepd. from (all-E)-retinol. Pref. the reaction is homogeneous in N,N-DMFA or similar solvent. Pref. each catalyst component is present at 1-10 mol.% re. (II). In (I), R is (a), (b), (c) or (d) or COOR' or -CHO or C(OR'')<sub>2</sub> with R' is alkyl, aryl, aralkyl or cycloalkyl opt. substd. and each R'' is 1-4 C alkyl or together they form -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-bridges, opt. substd. ADVANTAGE- Economic oxidn. of sensitive polyenes esp. vitamin A, derivs. and carotenoids.

Derwent Class: B05; E15

International Patent Class (Main): C07C-045/00; C07C-047/21; C07C-403/08

International Patent Class (Additional): B01J-031/30; C07B-061/00;

C07C-045/38; C07C-047/225; C07C-047/267; C07C-047/277; C07C-049/757;

C07C-067/31; C07C-069/73; C07C-069/738; C07C-175/00; C07C-403/14;

C07D-319/06; C09F-005/00

?map anpry temp

1 Select Statement(s), 1 Search Term(s)

Serial#TD752

?exs

Executing TD752

S2 1 AN=DE 3705785

?s s2 not s1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift  
⑪ DE 3705785 A1

⑤1 Int. Cl. 4:  
C07 C 175/00  
C 07 D 319/00

②1 Aktenzeichen: P 37 05 785.5  
②2 Anmeldetag: 24. 2. 87  
④3 Offenlegungstag: 1. 9. 88

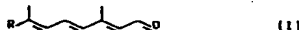
DE 3705785 A1

⑦1 Anmelder:  
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

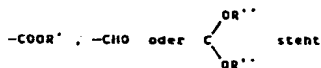
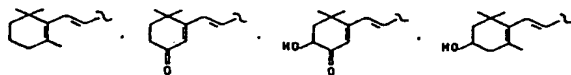
⑦2 Erfinder:  
Knaus, Günter H., Dr., 6700 Ludwigshafen, DE; Paust,  
Joachim, Dr., 6708 Neuhofen, DE

⑤4 Verfahren zur Herstellung von Polyenaldehyden

Es wird vorgeschlagen ein Verfahren zur Herstellung von Polyenaldehyden der allgemeinen Formel I



worin R für

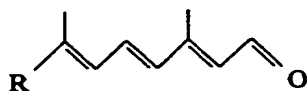


wobei R' die Bedeutung Alkyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl besitzt und gewünschtenfalls weiter substituiert sein kann und die Reste R'' für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen oder gemeinsam -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Brücken bedeuten, die gewünschtenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl weiter substituiert sein können, durch katalytische Oxidation des entsprechenden Polyenalkohols mit Sauerstoff oder einem sauerstoffhaltigen Gas, dadurch gekennzeichnet, daß man die Oxidation in Gegenwart des Katalysatorsystems 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl oder 4-Oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl und Kupfer(I)chlorid durchführt.

DE 3705785 A1

## Patentansprüche

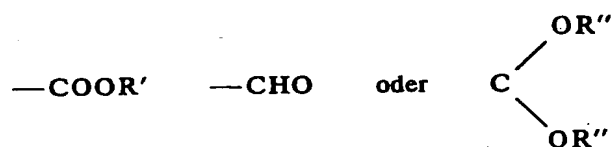
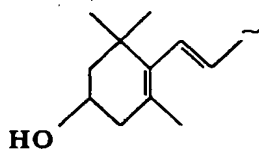
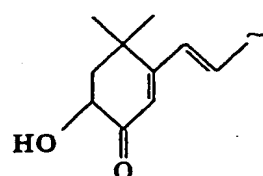
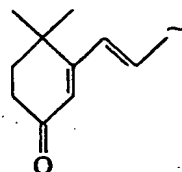
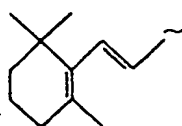
## 1. Verfahren zur Herstellung von Polyenaldehyden der allgemeinen Formel I



(I)

worin

R für



steht

wobei R' die Bedeutung Alkyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl besitzt und gewünschtenfalls weiter substituiert sein kann und die Reste R'' für C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl stehen oder gemeinsam –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– oder –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>-Brücken bedeuten, die gewünschtenfalls durch C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl weiter substituiert sein können,

durch katalytische Oxidation des entsprechenden Polyenalkohols mit Sauerstoff oder einem sauerstoffhaltigen Gas, dadurch gekennzeichnet, daß man die Oxidation in Gegenwart des Katalysatorsystems 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl oder 4-Oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl und Kupfer(I)chlorid durchführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (all-E)-Retinal aus (all-E)-Retinol herstellt.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man in homogener Phase in einem Lösungsmittel arbeitet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, 1-Methyl-2-pyrrolidon, N,N-Dimethylpropylenharnstoff oder N,N-Dimethylethylenharnstoff verwendet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Katalysatorkomponenten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl oder 4-Oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl zu Kupfer(I)chlorid im molaren Verhältnis von 1 : 0,5 bis 1 : 3 einsetzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Katalysatorkomponenten jeweils in einem Anteil von 1 bis 10 Mol%, insbesondere 5 bis 10 Mol%, bezogen auf den eingesetzten Polyenalkohol, vorliegen.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Polyenaldehyden, insbesondere von Vitamin-A-Aldehyd.

Die Überführung eines Polyenalkohols in einen Polyenaldehyd ist insofern keine triviale Reaktion, als das umzusetzende Substrat eine sehr empfindliche Substanz darstellt. Wie in Synthesis 1976, S. 65ff, insbesondere S. 74 dargelegt, können folglich nur wenige der zur Oxidation von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Alkoholen geeigneten Verbindungen zur Darstellung von Polyenaldehyden herangezogen werden.

Die Fähigkeit eines Oxidationsmittels, empfindliche Polyenalkohole wie beispielsweise Vitamin-A-, Vitamin-A-Derivate und Carotinoide ohne Isomerisierungen zu den Aldehyden zu oxidieren, wird oft zur Charakterisierung der besonders milden Arbeitsweise dieses Reagenzes verwendet, vgl. Synthesis 1976, S. 65ff, insbesondere S. 75 und Houben-Weyl VII/1, S. 178 (1954). Als geeignete Reagenzien zur Oxidation von Polyenalkoholen zu



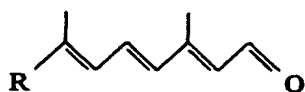
den entsprechenden Aldehyden haben sich vor allem Metalloxide wie Mangandioxid oder Nickelperoxid erwiesen.

Unglücklicherweise können diese Oxidationsmittel allerdings nur heterogen eingesetzt werden, so daß ihre Oxidationseigenschaften stark von der Verteilung und der Oberflächenbeschaffenheit des eingesetzten Oxids abhängen. Folglich können die Ausbeuten von Ansatz zu Ansatz stark schwanken (Chem. Rev. 67, 188, 1967). Entsprechend aktive Metalloxide müssen zudem nach speziellen Verfahren hergestellt werden, vgl. DE-A-25 29 605 und DE-A-24 15 928. Als weiterer Nachteil der Metalloxide muß angeführt werden, daß sie meist in großem Überschuß vgl. J. Chem. Soc. (1952), 1094 mindestens aber äquimolar eingesetzt werden müssen und zudem die Reaktionszeiten recht lang sein können.

Ein Verfahren zur Herstellung von Retinal mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Anspruchs 1 ist in der CH-A-3 37 500 beschrieben. Die Oxidation ist platinkatalysiert. Nachteilig an diesem Verfahren ist die Tatsache, daß dieses unwirtschaftlich ist. Man muß relativ große Mengen an Platinkatalysatoren einsetzen, und die erzielten Ausbeuten sind trotzdem unbefriedigend. Dies dürfte nicht zuletzt darauf zurückzuführen sein, daß im Gerüst des Retinols zahlreiche oxidationsempfindliche Doppelbindungen und Allylstellungen vorhanden sind. Deshalb wird beim Umgang mit Polyenen ganz allgemein zum Arbeiten unter Sauerstoffausschluß geraten, vgl. Houben-Weyl 5/1d, Seite 13 (1972).

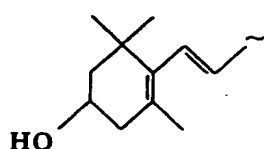
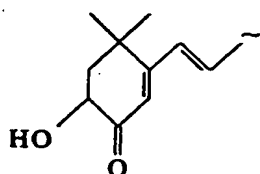
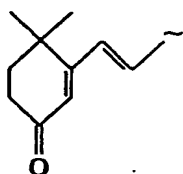
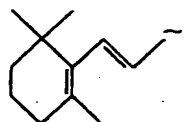
Es ist bekannt, daß das Katalysatorsystem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl und Kupfer(I)chlorid zur Oxidation allylischer Alkohole herangezogen werden kann, vgl. JACS 106, 3374-3376 (1984). Man mußte jedoch damit rechnen, daß bei der Anwendung dieses Katalysatorsystems auf empfindliche Polyenalkohole Isomerisierungen auftreten und die Ausbeuten an Wertprodukt wesentlich vermindert werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Polyenaldehyden der allgemeinen Formel I

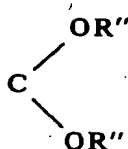


worin

R für



oder



steht

wobei R' die Bedeutung Alkyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl besitzt und gewünschtenfalls weiter substituiert sein kann und die Reste R'' für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen oder gemeinsam -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Brücken bedeuten, die gewünschtenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl weiter substituiert sein können, durch katalytische Oxidation des entsprechenden Polyenalkohols mit Sauerstoff oder einem sauerstoffhaltigen Gas, so auszugestalten, daß man die empfindlichen Polyenalkohole ohne nennenswerte Isomerisierung in vorzüglichen Ausbeuten oxidieren kann.

Diese Aufgabe wird gelöst mit einem Verfahren der genannten Art, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Oxidation in Gegenwart des Katalysatorsystems 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl oder 4-Oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl und Kupfer(I)chlorid durchführt.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens stellt man aus (all-E)-Retinol das (all-E)-Retinal her.

Nach einer besonders zweckmäßigen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens arbeitet man in homogener Phase in einem Lösungsmittel.

Als Lösungsmittel kommen insbesondere organische Lösungsmittel in Betracht. Besonders bevorzugt sind

N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, 1-Methyl-2-pyrrolidon, N,N-Dimethylpropyl nharnstoff oder N,N-Dimethylethylenharnstoff.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man die Katalysatorkomponente 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl oder 4-Oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl und Kupfer(I)chlorid im molaren Verhältnis von 1 : 0,5 bis 1 : 3 ein.

Nach einer weiteren zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung werden die einzelnen Katalysatorkomponenten jeweils in einem Anteil von 1 bis 10 Mol%, insbesondere 5 bis 10 Mol%, bezogen auf den eingesetzten Polyenalkohol, verwendet.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Polyenaldehyde sind entweder, wie Vitamin-A-Aldehyd, Verbindungen mit wertvoller biologischer Aktivität, oder dienen als Schlüsselverbindungen zur Darstellung wichtiger Carotinoide. So kann aus Retinal durch Wittig-Reaktion mit Triphenyl-(retinyl)phosphoniumsalzen das begehrte  $\beta$ -Carotin hergestellt werden, vgl. DE-C-10 68 709). Ausgehend von Retinal sind durch Wittig-Reaktionen mit (1,1-Dimethoxy-3-methyl-2-butenyl)triphenylphosphoniumchlorid zudem die  $\beta$ -Apocarotinale zugänglich, vgl. Lieb. Ann. Chem. 1976, 2194—2205). Der 2,6-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trien-1-säureethylester läßt sich mit Triphenyl(retinyl)phosphoniumchlorid bequem zum begehrten Lebensmittelfarbstoff  $\beta$ -Apo-8'-carotinsäureethylester umsetzen, vgl. Helv. Chim. Acta, 49, 369, 1966.

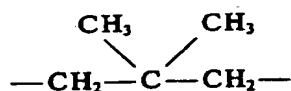
Man kann anstelle der Katalysatorkomponente 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl auch das 4-Oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl einsetzen, wobei man dieselben Ergebnisse erzielt. Das ist insofern vorteilhaft, als diese Verbindung in nur 2 Stufen aus Ammoniak und Aceton zugänglich ist. Hierdurch ist das Verfahren noch wirtschaftlicher.

Zur praktischen Durchführung der Reaktion wird Sauerstoff oder ein sauerstoffhaltiges Gas durch eine mit dem Katalysatorsystem versetzte Lösung der Substanz in einem der genannten Lösungsmittel geleitet. Die Reaktionstemperatur beträgt zweckmäßig 0 bis 40°C, vorzugsweise 20 bis 40°C.

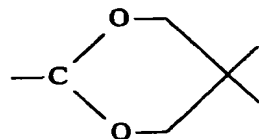
Nach Beendigung der Reaktion kann die Wertschubstanz chromatographisch vom Katalysator getrennt werden, was bei dem eingesetzten 4-Oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl auf Grund seines niedrigen Rf-Wertes noch besser als beim 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl geht. Eine andere Aufarbeitungsvariante besteht darin, die Wertschubstanz durch ein geeignetes Lösungsmittel aus der mit Wasser bzw. wäßriger Kochsalzlösung verdünnten Reaktionslösung zu extrahieren und Restmengen an Katalysator durch Schütteln mit einer Lösung von Natriumjodid in Salzsäure zu entfernen. Die so erhaltene Rohsubstanz kann dann durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt werden.

In der allgemeinen Formel I kann der Rest R' die Bedeutungen Alkyl, Aryl, Aralkyl oder Cycloalkyl besitzen. Gewünschtenfalls kann der Rest R' noch weiter substituiert sein. Unter Alkyl ist insbesondere C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl zu verstehen. Aryl umfaßt insbesondere Phenyl und Naphthyl. Unter Aralkylresten sind beispielsweise ein C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Phenylrest, insbesondere der Benzylrest zu verstehen. Beim Cycloalkylrest kann es sich beispielsweise um einen C<sub>3</sub>—C<sub>12</sub>-Cycloalkylrest handeln. Soweit die Reste R' weiter substituiert sind, kann es sich bei den Substituenten um C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkoxyreste, OH, Halogen, und gegebenenfalls substituiertes Amino handeln.

Die Reste R'' können für C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, stehen. Sie können gleich oder verschieden sein. Die Reste R'' können aber auch —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>— oder —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—Brücken darstellen und so ein cyclisches Acetal bilden. Die Brücken können gewünschtenfalls durch C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylreste mono- oder disubstituiert sein. Ein Beispiel ist der Rest



der die folgende Acetalgruppierung



ergibt.

Wenn man als Oxidationsmittel ein sauerstoffhaltiges Gas einsetzt, handelt es sich insbesondere um Luft oder um Gasgemische, welche mit Sauerstoff bzw. angereichert wurden.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele weiter erläutert.

#### Beispiel 1

Oxidation von Retinol zu Retinal unter Verwendung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl/Kupfer(I)chlorid als Katalysator.

Durch eine Lösung von 10,0 g (34,9 mmol) (all-E)-Retinol und 545 mg (3,49 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (3,49 mmol) in 75 ml N,N-Dimethylformamid leitete man nach Zugabe von 345 mg (3,49 mmol) Kupfer(I)chlorid bei Raumtemperatur 50 bis 60 ml Sauerstoff pro Minute. Nach zwei Stunden wurde auf 150 ml wäßrige Natriumchlorid-Lösung gegossen und mit Methyl-tert.-butylether extrahiert, bis die Extraktionslösung

farblos war. Man wusch mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde an Kieslgel mittels Methylenchlorid schnell chromatographiert. Man erhielt 9,1 g (91,6% Ausbeute) <sup>1</sup>H-NMR-reines Produkt mit weniger als 5% cis-Isomer. Kristallisation aus n-Hexan lieferte 7,2 g Retinal (72,6% Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 60 bis 62°C und einem UV-Wert  $E_1^1 = 1515$  bei 381 nm (Ethanol).

5

## Beispiel 2

Oxidation von Retinol zu Retinal unter Verwendung von  
4-Oxo-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl/Kupfer(I)chlorid

10

Durch eine Lösung von 10,0 g (34,9 mmol) (all-E)-Retinol und 594 mg (34,9 mmol) 4-Oxo-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (34,9 mmol) in 75 ml N,N-Dimethylformamid leitete man nach Zugabe von 345 mg (3,49 mmol) Kupfer(I)chlorid bei Raumtemperatur 50 bis 60 ml Sauerstoff pro Minute. Nach drei Stunden wurde auf 150 ml wäßrige Natriumchlorid-Lösung gegossen und mit Methyl-tert-butylether extrahiert, bis die Extraktionslösung farblos war. Man wusch mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde an Kieselgel mittels Cyclohexan/Essigester (2 : 1) schnell chromatographiert. Man erhielt 8,8 g (88,7% Ausbeute) <sup>1</sup>H-NMR-reines Produkt mit weniger als 5% cis-Isomer. Kristallisation aus n-Hexan lieferte 6,9 g Retinal (69,5% Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 60 bis 62°C und einem UV-Wert  $E_1^1 = 1520$  bei 381 nm (Ethanol).

15

20

## Beispiel 3

Oxidation von 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säureethylester mit  
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl/Kupfer(I)chlorid

25

Durch eine Lösung von 30,0 g (142,7 mmol) 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säureethylester (Isomerenmischung) und 2,23 g (14,3 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl in 75 ml N,N-Dimethylformamid leitete man nach Zugabe von 1,42 g (14,3 mmol) Kupfer(I)chlorid 50 bis 60 ml Sauerstoff pro Minute, wobei mit Hilfe eines Eisbades die Temperatur in einem Bereich von 20 bis 35°C gehalten wurde. Nach einer Stunde goß man auf 150 ml wäßrige Natriumchlorid-Lösung und extrahierte mit Methyl-tert-butylether. Die organische Phase wurde zunächst mit einer Lösung von Natriumjodid in 5% Salzsäure und anschließend mit wäßriger Natriumthiosulfat-Lösung geschüttelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 27,3 g (92% Ausbeute) 2,6-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trien-1-säureethylester

30

35

## Beispiel 4

Oxidation von 8-Hydroxy-2,5-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al

Durch eine gerührte Lösung von 13,95 g (83,9 mmol) (all-E)-8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al und 655 mg (4,2 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurden nach Zugabe von 415 mg (4,2 mmol) Kupfer(I)chlorid bei 25 bis 35°C 50 bis 60 ml Sauerstoff pro Minute geleitet.

40

Nach 3 Stunden goß man die Reaktionsmischung auf die doppelte Menge wäßriger Natriumchlorid-Lösung, extrahierte mit Methyl-tert-butylether, wusch mit Wasser und trocknete. Beim Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 11,25 g (81,6% Rohausbeute) (all-E)-2,6-Dimethyl-octa-2,4,6-trien-1,8-dial, welche einer schnellen Chromatographie an Kieselgel mittels Cyclohexan/Essigester (2 : 1) unterworfen wurden. Man erhielt 9,80 g (71,0% Ausbeute) der gewünschten Verbindung

45

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.20 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 9.57 (s, 1 H, 7.20 (dd, 1 H, J = 15.4 Hz, 10.8 Hz), 6.98 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 1.4 Hz), 6.78 (d, 1 H, J = 15.4 Hz), 6.12 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 2.40 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H).

50

## Beispiel 5

Oxidation von 3-Methyl-7-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-octa-2,4,6-trien-1-ol

Durch eine gerührte Lösung von 10,0 g (39,6 mmol) (all-E)-3-Methyl-7-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-octa-2,4,6-trien-1-ol und 310 mg (1,98 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurden nach Zugabe von 196 mg (1,98 mmol) Kupfer(I)chlorid bei 25 bis 35°C 50 bis 60 ml Sauerstoff pro Minute geleitet.

55

Nach 7 Stunden goß man die Reaktionsmischung auf die doppelte Menge wäßriger Natriumchlorid-Lösung und extrahierte mit Methyl-tert-butylether. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei 8,8 g (88,7% Rohausbeute) (all-E)-3-Methyl-7-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-octa-2,4,6-trien-1-al erhalten wurden. Kristallisation aus n-Hexan lieferte 6,9 g des gewünschten Aldehyds (69,6% Ausbeute).

60

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.15 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.00 (dd, 1 H, J = 15.7 Hz, 11.0 Hz), 6.40 (s, 1 H, J = 15.7 Hz), 6.35 (d, 1 H, J = 11.0 Hz), 5.98 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 4.80 (s, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.52 (d, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H).

65

- Leerseite -